

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 octobre 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/078676 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/50, 31/195
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR02/01061
- (22) Date de dépôt international : 27 mars 2002 (27.03.2002)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 01/04259 29 mars 2001 (29.03.2001) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : CHIESI S.A. [FR/FR]; 11, allée de l'Îlot des Lacs, F-92400 Courbevoie (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BOUYS-SOU, Thierry [FR/FR]; 19, Avenue des Crespières, Val des quatre Pignons, F-78650 Beynes (FR). BIOSA, Serge [FR/FR]; 11, allée de l'Îlot des Lacs, F-78200 Mantes la Jolie (FR). JEANPETIT, Christian [FR/FR]; 16 C, rue François Debergue, Résidence du Bois Fleuri, F-78380 Bougival (FR). KILHOFFER, Daniel [FR/FR]; 19Bis, rue de la Cavée Rouge, F-27000 Evreux (FR). LE PEILLET-FEUILLET, Eliane [FR/FR]; 35, rue de Sèvres, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).
- (54) Mandataires : DEMACHY, Charles etc.; Grosset-Fournier & Demachy S.A.R.L., 20, rue de Maubeuge, F-75009 Paris (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: ENTERIC KETOACID SALTS AND AMINO ACIDS AND THEIR USE FOR PREPARING MEDICINES

(54) Titre : SELS DE CETOACIDES ET D'ACIDES AMINES GASTRORESISTANTS ET LEUR UTILISATION POUR LA PREPARATION DE MÉDICAMENTS

(57) Abstract: The invention concerns the use of compounds of general formula (I): $(X)_{n_1}Y(Z)_{n_2}$ wherein: n_1 and n_2 represent 0 or 1, one at least of n_1 and n_2 representing 1; X represents a natural amino acid selected among ornithine, arginine, lysine or histidine; Y represents a ketoacid of formula (II): $R-CO-COOH$, wherein R represents $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$; Z represents a natural amino acid, in particular an amino acid selected among ornithine, arginine, lysine, histidine, proline, or glutamine, for preparing a nutrient carrier for undernourished subjects or those in hypercatabolism condition, or a medicine for treating human or animal undernutrition or pathological conditions involving silent neurons, such as pathologies of the digestive tube, of the bladder or of biliary ducts.

(57) Abrégé: L'invention a pour objet l'utilisation des composés de formule générale (I) suivante : $(X)_{n_1}Y(Z)_{n_2}$ (I) dans laquelle : - n_1 et n_2 représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1, - X représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, ou l'histidine, - Y représente un cétoacide de formule (II) suivante : $R-CO-COOH$ (II) dans laquelle R représente $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, - Z représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, la proline, ou la glutamine, pour la préparation d'un adjuvant de nutrition destiné aux sujets dénutris ou en situation d'hypercatabolisme, ou d'un médicament destiné au traitement de s états de dénutrition ou de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux, telles que les pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies biliaires.

WO 02/078676 A2

SELS DE CETOACIDES ET D'ACIDES AMINES GASTRORESISTANTS ET LEUR UTILISATION POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS

La présente invention a pour objet des sels de cétoacides et d'acides aminés
5 gastrorésistants ainsi que leur utilisation pour la préparation de compositions
pharmaceutiques destinées au traitement des sujets dénutris ou en situation
d'hypercatabolisme ainsi qu'au traitement des pathologies dans lesquelles sont impliqués les
neurones silencieux telles que définies dans le brevet WO 99/47134.

Les sels de cétoacides et d'acides aminés sont décrits dans le brevet WO 99/47134
10 comme étant actifs sur le modèle de distension du colon préalablement irrité à l'acide
acétique 1 % chez le rat dès la dose de 1 mg/kg. Dans ce test, les composés sont
administrés par voie orale, dissous dans l'eau.

L' α -cétoglutarate de di-ornithine est également utilisé en thérapeutique sous le nom de
CETORNAN (brevet français N°3 533 M) pour améliorer le métabolisme protéique des
15 sujets dénutris. Il est également connu comme stimulant hormonal (hormone de croissance
et insuline) et stimulant de la croissance cellulaire. La posologie à laquelle est utilisée ce
composé est particulièrement élevée puisqu'il est administré en médecine de ville à la dose
de 2 fois 5 g par jour par voie orale, dissous dans un verre d'eau et en médecine
hospitalière à la dose de 2 fois 10 g par jour par voie entérale et orale. Cette posologie
20 élevée pour ce type de composé a le désavantage de provoquer des diarrhées du fait d'une
osmolalité importante (Pr L.CYNOBER, Dr P. CRENN, Pr B. MESSINE, La Revue du
Praticien, N°50, 2000, pp 1593-1599). Un autre désavantage du produit est son mauvais
goût en solution.

La présente invention découle de la mise en évidence par les inventeurs du fait
25 totalement inattendu que les sels de cétoacides et d'acides aminés susmentionnés ne sont
actifs dans le modèle de distension colique et dans un modèle de nutrition qu'à un pH
neutre. Ces mêmes sels testés à pH 1 sont totalement inactifs, quelle que soit la dose testée.

Ainsi à titre d'illustration, le tableau I ci-après fait nettement apparaître que :

➤ l' α -cétoglutarate de di-ornithine est actif à 1, 10 et 20 mg/kg p.o. à pH 6 et
30 totalement inactif à pH 1 (tableau I(1)),

➤ l' α -cétoglutarate de mono-ornithine est actif à pH 6 et inactif à pH 1 (tableau I(2)).

➤ l' α -cétobutyrate d'arginine est actif à pH 6 et inactif à pH 1 (tableau I(3)).

Le tableau II ci-après fait apparaître que le mélange des constituants acide α -cétoglutarique et ornithine réalisé à pH 1 puis ramené à pH 6 est inactif (tableau II(1)).

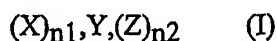
De même, l' α -cétoglutarate de di-ornithine solubilisé à pH 1 entraînant une dissociation complète du sel, puis ramené à pH 6 est inactif. Une fois dissocié, l' α -cétoglutarate de di-ornithine ne se reconstitue pas. Seuls les constituants salifiés entre eux sont actifs (tableau II(2)).

Le tableau VI fait apparaître que l' α -cétoglutarate de di-ornithine testé à 1 et 3 mg/kg dans un modèle de nutrition est actif à pH 6 et inactif à pH 1 (voir également figure 3).

Or, lorsqu'un sel de cétoacide et de dérivé aminé est administré par voie orale, celui-ci passe dans l'estomac à jeun où le pH est environ égal à 1. Par conséquent, il y a dissociation du sel en entités inactives et la posologie doit être augmentée pour qu'une partie du produit non dissociée passe la barrière stomacale et atteigne sa cible pharmacologique.

Le tableau V est à ce titre très représentatif de l'effet du pH. Ainsi, on peut noter que par voie intraduodénale (pH neutre) qui évite l'acidité gastrique, l' α -cétoglutarate de di-ornithine est actif dès la dose de 0,1 mg/kg soit une dose dix fois inférieure à la dose minimum active par voie orale (tableau V(2) et figure 2).

La présente invention a pour objet des compositions gastrorésistantes comprenant des composés de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- X et Z sont des acides aminés identiques ou différents, naturels ou non,
- Y est un cétoacide à chaîne linéaire non ramifiée,
- n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1, ledit composé se présentant sous forme de sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou entre les trois constituants X, Y et Z.

Lesdits composés au sein desdites compositions, sont stables en milieu neutre et à pH inférieur à 6. Avantagusement, les composés au sein des dites compositions sont stables jusqu'à un pH d'environ 1.

Il est bien entendu que les composés de formule (I) susmentionnée résultent de la formation de liaisons ioniques principalement, et en aucun cas de liaisons covalentes, entre les différents constituants X, Y ou Z. Par conséquent, l'ordre d'apparition de ces différents constituants dans la formule (I) n'a pas de signification particulière, et cette formule (I) doit être comprise comme comprenant aussi bien les composés de formule $(X)_{n1}, Y, (Z)_{n2}$, que ceux de formule $(Z)_{n2}, Y, (X)_{n1}$; $(X)_{n1}, (Z)_{n2}, Y$; $(Z)_{n2}, (X)_{n1}, Y$; $Y, (X)_{n1}, (Z)_{n2}$; $Y, (Z)_{n2}, (X)_{n1}$.

La résistance au milieu acide permet de conserver l'activité par voie orale. A titre d'exemple, le tableau III fait nettement apparaître que la forme gastrorésistante de l' α -cétoglutarate de di-ornithine est active à 1 mg/kg. Cette activité est équivalente à la dose de 0,1 mg/kg par voie intraduodénale, et bien supérieure aux microgranules non gastrorésistants ou au sel administré en solution. Le tableau IV montre bien la supériorité de la forme gastrorésistante puisque celle-ci s'avère active dès 0,25 mg/kg dans un modèle de douleur viscérale.

Le tableau VII complète la démonstration de l'effet pH. Il fait apparaître l'activité de l' α -cétoglutarate de di-ornithine en composition gastrorésistante versus composition non gastrorésistante dans une étude de bioéquivalence à 1,2 mg / kg sur un modèle de nutrition (voir également figure 4).

Un deuxième avantage de l'invention est la diminution des diarrhées induites par les composés du fait de la gastrorésistance, de la diminution de la posologie, et par conséquent de l'osmolalité.

Le tableau VIII fait apparaître qu'une composition gastrorésistante versus une composition non gastrorésistante d' α -cétoglutarate de di-ornithine entraîne une diminution très significative des diarrhées dans un modèle de nutrition.

Un autre avantage est le masquage du mauvais goût de par l'enrobage de la composition.

Avantageusement, les compositions gastrorésistantes de l'invention sont telles que les composés sous forme de sels contenus dans ces compositions ne se dissocient pas dans l'estomac, en produits de dissociation, ou se dissocient en produits de dissociation susmentionnés dans des proportions inférieures à environ 20 % , et de préférence inférieures à environ 10%, ou encore inférieures à 20% à pH 1.

Plus particulièrement, les composés susmentionnés des compositions gastrorésistantes de l'invention ne se dégradent pas en produits de dissociation dans un intervalle de pH d'environ 7 à environ 1.

Par produits de dissociation susmentionnés, on entend les molécules restantes après scission d'une ou plusieurs des liaisons d'un composé susmentionné, notamment :

- les produits correspondant d'une part au sel formé entre le cétoacide Y et un seul des deux acides aminés X ou Z, et, d'autre part, l'autre acide aminé X ou Z non engagé dans le sel susmentionné,

- ou les produits correspondant d'une part au cétoacide Y, et, d'autre part, aux acides aminés X et/ou Z, non engagés dans un sel avec Y.

A titre d'illustration, les produits de dissociation de l' α -cétoglutarate de di-ornithine, sont l' α -cétoglutarate d'ornithine et/ou l'acide α -cétoglutarique et l'ornithine.

La présente invention a plus particulièrement pour objet les compositions gastrorésistantes telles que définies ci-dessus, comprenant des composés de formule générale (I) dans laquelle :

- n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1,

- X représente un aminoacide naturel, sous réserve que lorsque $n_2 = 0$ alors X représente un aminoacide basique tel que :

- . l'ornithine,
- . l'arginine,
- . la lysine,
- . ou, l'histidine,

- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :

R-CO-COOH (II)

dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque linéaire, d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans laquelle lorsque R représente :

- . -CH₃, ledit cétoacide est l'acide pyruvique,
- . -CH₂-CH₃, ledit cétoacide est l'acide α -cétobutyrique,
- . -(CH₂)₂-COOH, ledit cétoacide est l'acide α -cétoglutarique,
- . -(CH₂)₃-COOH, ledit cétoacide est l'acide α -cétoadipique,

- Z représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, la proline, ou la glutamine.

L'invention a plus particulièrement pour objet les compositions gastrorésistantes susmentionnées comprenant des composés de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide α -cétobutyrique.

L'invention concerne plus particulièrement les compositions gastrorésistantes susmentionnées, caractérisées en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

10 - $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$ ou 1,

- X représente un acide aminé choisi parmi l'ornithine, la lysine, ou l'arginine,

- Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide α -cétobutyrique,

- et, lorsque $n_2 = 1$, Z représente un acide aminé naturel, notamment l'ornithine, l'arginine, la proline, ou la glutamine.

L'invention a plus particulièrement pour objet les compositions gastrorésistantes susmentionnées, caractérisées en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 0$,

20 - X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétoglutarique, à savoir l' α -cétoglutarate de mono-ornithine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate de mono-ornithine,

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate d'arginine,

25 - X représente la lysine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate de lysine,

- X représente l'histidine et Y représente l'acide α -cétobutyrique, à savoir l' α -cétobutyrate d'histidine.

30 L'invention concerne plus particulièrement encore les compositions gastrorésistantes susmentionnées, caractérisées en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 1$,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'ornithine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-ornithine,

- X représente l'arginine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'arginine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-arginine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la glutamine, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de glutamine,

- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la proline, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de proline.

De préférence, le composé de formule (I) compris dans les compositions gastrorésistantes susmentionnées dans le cadre de la présente invention, est l' α -cétoglutarate de di-ornithine.

L'invention a également pour objet les compositions gastrorésistantes susmentionnées comprenant, à titre de composés de formule (I) préférés, ceux choisis dans le groupe constitué par l' α -cétobutyrate d'arginine, l' α -cétobutyrate de lysine, l' α -cétobutyrate d'histidine.

L'invention a plus particulièrement pour objet les compositions gastrorésistantes susmentionnées, comprenant des composés de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 0$ ou 1, et $n_2 = 1$,

- lorsque $n_1 = 1$, X représente un aminoacide naturel, tel que l'ornithine, ou l'arginine,

- Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α -cétoglutarique, ou l'acide α -cétobutyrique.

Avantageusement, les composés tels que décrits ci-dessus se présentent sous forme de sels entre deux constituants Y et Y, ou Y et Z, ou entre les trois constituants X, Y et Z.

La proportion en poids des différents constituants X, Y et/ou Z est de préférence comprise entre 0,8 et 1,2, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou est égale à 3 dans un sel entre trois constituants X, Y et Z.

Avantageusement, la proportion susmentionnée des différents constituants est comprise entre 0,9 et 1,1.

Des composés particulièrement préférés sont ceux au sein desquels les différents constituants X et Y, ou Y et Z, ou X,Y et Z sont dans un rapport équimolaire, c'est-à-dire que chacun des constituants est dans une proportion en poids de 1, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou est égale à 3 dans un sel entre les trois constituants X,Y et Z.

L'invention a également pour objet les compositions gastrorésistantes susmentionnées, caractérisées en ce que le véhicule gastrorésistant physiologiquement stable est choisi parmi des formes galéniques gastrorésistantes choisies à titre d'exemple parmi les suivantes :

- les microgranules gastrorésistantes, et plus particulièrement celles choisies parmi les supports neutres à base de saccharose et d'amidon de maïs ou autre,
- les microgranules pelliculées gastrorésistantes, et plus particulièrement celles choisies parmi les microgranules définies précédemment sur lesquelles a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant,
- les nanoparticules gastrorésistantes, et plus particulièrement celles choisies parmi les capsules constituées d'un matériel polymérisé capable de retenir les principes actifs par séquestration ou adsorption de taille comprise entre 50 et 300 nm, ou les nanosphères gastrorésistantes, et plus particulièrement celles choisies parmi les nanoparticules susmentionnées de forme sphérique,
- les microsphères gastrorésistantes, et plus particulièrement celles choisies parmi les produits solides pleins et sphériques,
- les microcapsules gastrorésistantes, et plus particulièrement celles choisies parmi les produits solides constitués d'une enveloppe elle-même solide contenant un liquide, un solide ou une substance pâteuse,
- les sphéroïdes et les sphérules gastrorésistants de produits solides pleins avec ou sans excipients,
- les granulés gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les produits solides obtenus à partir de saccharose et/ou lactose par exemple,
- les sphéroïdes et les sphérules pelliculés gastrorésistants, de produits solides pleins avec ou sans excipients obtenus par extrusion et/ou sphéronisation, par exemple sur lesquels a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant et autre excipient de quelque nature que ce soit, garantissant la qualité du film,

- les granulés pelliculés gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les granulés définis précédemment sur lesquels a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant et autre excipient de quelque nature que ce soit, garantissant la qualité du film,

5 - les liposomes gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les vésicules sphériques dont le centre est occupé par une cavité aqueuse et l'enveloppe constituée de feuillet à base de phospholipides dont la taille est de préférence inférieure ou égale à 1 μ m,

10 - les liposomes pelliculés gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les liposomes définis précédemment sur lesquels a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant et autre excipient de quelque nature que ce soit, garantissant la qualité du film,

- les lyocs gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les produits obtenus par lyophilisation de dispersions de vésicules inférieures ou égales à 1 μ m,

15 - les lyocs pelliculés gastrorésistants, et plus particulièrement ceux choisis parmi les lyocs définis précédemment sur lesquels a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant et autre excipient de quelque nature que ce soit, garantissant la qualité du film,

20 - les pompes osmotiques dans un enrobage gastrorésistant, et plus particulièrement ceux choisis parmi les comprimés enrobés ordinaires constitués d'un noyau osmotiquement actif, d'une membrane semi-perméable et d'un orifice calibré dans la membrane,

- les gommes, telles que gomme sterculia, Adragante, xanthane, arabique...,

25 - les comprimés pelliculés gastrorésistants de produits solides pleins avec ou sans excipient sur lesquels a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant et autre excipient de quelque nature que ce soit, garantissant la qualité du film,

- les gélules pelliculées gastrorésistantes de produits solides pleins avec ou sans excipient sur lesquels a été pulvérisée une solution d'agent filmogène et/ou plastifiant et autre excipient de quelque nature que ce soit, garantissant la qualité du film.

30 Avantageusement, les compositions susmentionnées peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de sachets, ou de granulés, gastrorésistants, tels que décrits ci-dessus, ou toutes autres formes et conditionnements appropriés.

Ces différentes formes peuvent être obtenues selon les méthodes décrites dans "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", de Bauer, Lehmann, Osterwald et Rothgang, édité par Medpharm Scientific Publishers et dans "Pharmacotechnie Industrielle" de Yves Rossetto.

5 L'invention a également pour objet les adjuvants de nutrition caractérisés en ce qu'ils contiennent une composition gastrorésistante telle que définie ci-dessus, le cas échéant en association avec un véhicule acceptable en alimentation.

Avantageusement, les adjuvants de nutrition susmentionnés se présentent sous une forme prête à diluer ou à disperser dans un solvant aqueux.

10 De préférence, les adjuvants de nutrition susmentionnés se présentent sous forme de prise unitaire contenant environ 10 ou 25 mg jusqu'à environ 20 g ou 50 g d'au moins un composé de formule (I) défini ci-dessus.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un adjuvant de nutrition tel que défini ci-dessus, dans le cadre du traitement des sujets en état de dénutrition, notamment :

- 15 • des sujets dénutris,
- des sujets anorexiques,
- des patients atteints de la gastroparésie,
- des sujets dont le transit digestif est ralenti,
- des sujets souffrant de malabsorption digestive,
- 20 • des sujets dialysés,
- des patients atteints de la maladie d'Alzheimer,
- des personnes en situation d'hypercatabolisme, tels que :
 - des personnes atteintes d'insuffisance respiratoire,
 - les personnes souffrant d'escarres,
 - 25 • les patients brûlés,
 - les patients cancéreux,
 - les patients atteints du SIDA,
 - les patients post-opérés,
 - les personnes en cours de cicatrisation de la muqueuse intestinale,
 - 30 • les patients polytraumatisés,
 - les patients insuffisants cardiaques,

ou dans le cadre de la cicatrisation et de la stimulation de l'hormone de croissance, ou de l'insuline.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée d'un adjuvant de nutrition tel que défini ci-dessus, à raison d'une posologie journalière comprise
5 entre environ 50 mg à environ 40 g.

L'invention a également pour objet toute composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une composition gastrorésistante telle que définie ci-dessus, le cas échéant en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Avantageusement, les compositions pharmaceutiques susmentionnées se présentent
10 sous une forme administrable par voie orale, ou par voie entérale, notamment sous une forme sèche à diluer ou à disperser dans un solvant aqueux lorsqu'elle est sous une forme administrable par voie orale. Suivant le patient et le type et la sévérité de la maladie à traiter, le dosage classique des compositions pharmaceutiques est susceptible de varier entre environ 10 mg et environ 40 g d'ingrédient actif.

De préférence, les compositions pharmaceutiques susmentionnées sont administrables
15 par voie orale et entérale, en dose unitaire de 25 mg à 10 g de principe actif (composé de formule (I)) par prise, et de préférence de 100 mg à 5 g, à raison de 1 à 2 prises par jour.

L'invention concerne également l'utilisation d'une composition gastrorésistante telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des sujets
20 dénutris susmentionnés, ou des animaux.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une composition gastrorésistante telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des états de dénutrition susmentionnés, ou de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux, telles que les pathologies du tube digestif, de la
25 vessie et des voies biliaires, et plus particulièrement au traitement symptomatique des douleurs associées à ces pathologies, telles que les douleurs :

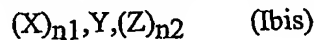
- des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux (dyspepsies, syndrome de l'intestin irritable, côlon irritable, ...),

- des voies biliaires,
- 30 • dans la rectocolite hémorragique,
- dans la maladie de Crohn,
- dans l'ulcère gastrique et duodénal,

- dans la gastrite chronique,
- dans le cancer colorectal ou gastrique,
- dans la gastroentérite et la grippe intestinale,
- liées à une pseudo-obstruction intestinale ou colique,
- 5 • dans l'iléite radique,
- post-opératoires digestives ou viscérales,
- dans la diarrhée, spasmes, constipations, mégacôlon, le mégarectum,
- des spasmes de la vessie,
- de la parésie vésicale.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée de compositions gastrorésistantes telles que définies ci-dessus, pour la préparation d'un médicament susceptible d'être administré à raison d'une posologie journalière en principe actif comprise entre environ 1 mg/kg/jour à 1 g/kg/jour, de préférence 20 à 200 mg/kg/jour par voies orale et entérale.

15 L'invention concerne également l'utilisation de compositions gastrorésistantes comprenant au moins un composé de formule générale (Ibis) suivante :



dans laquelle :

- X et Z sont des acides aminés identiques ou différents, naturels ou non,
- 20 - Y est un cétoacide à chaîne ramifiée,
- n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1, ledit composé se présentant sous forme de sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou entre les trois constituants X, Y et Z,
- 25 pour la préparation d'un adjuvant de nutrition, ou d'un médicament, destinés au traitement des états de dénutrition, ou de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux.

30 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de compositions gastrorésistantes susmentionnées comprenant au moins un composé de formule (Ibis), pour la préparation d'un adjuvant de nutrition ou d'un médicament destiné au traitement des états de dénutrition, notamment chez les sujets susmentionnés, ou dans le cadre de la cicatrisation et de la stimulation de l'hormone de croissance, ou de l'insuline.

L'invention concerne également l'utilisation de compositions gastrorésistantes susmentionnées comprenant au moins un composé de formule (Ibis), pour la préparation d'un médicament destiné au traitement symptomatique des douleurs associées aux pathologies dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux.

5 L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation de compositions gastrorésistantes susmentionnées comprenant au moins un composé de formule (Ibis), pour la préparation d'un médicament destiné au traitement symptomatique des douleurs associées aux pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies biliaires.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de compositions gastrorésistantes susmentionnées comprenant au moins un composé de formule (Ibis), pour la préparation d'un médicament destiné au traitement symptomatique des douleurs listées ci-dessus.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation de compositions gastrorésistantes susmentionnées comprenant au moins un composé de formule (Ibis) dans
15 laquelle :

- n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1,

- X représente un aminoacide naturel, sous réserve que lorsque $n_2 = 0$ alors X représente un aminoacide basique tel que :

20 . l'ornithine,
 . l'arginine,
 . la lysine,
 . ou, l'histidine,

- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :

25
$$R-CO-COOH \quad (II)$$

dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque ramifié, d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans laquelle lorsque R représente :

30 . $-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoisovalérique,
 . $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide α -céto β -méthylvalérique,
 . $-CH_2-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoisocaproïque.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de compositions gastrorésistantes susmentionnées, comprenant au moins un composé de formule générale (Ibis) dans laquelle :

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'arginine,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'ornithine,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto- β méthylvalérique, à savoir l' α -céto- β méthylvalérate d'ornithine,
- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto- β méthylvalérique, à savoir l' α -céto- β méthylvalérate d'arginine,
- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-isovalérique, à savoir l' α -céto-isovalérate d'arginine,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-isovalérique, à savoir l' α -céto-isovalérate d'ornithine.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de la préparation des compositions gastrorésistantes de l'invention et de leur propriétés analgésiques mesurées sur un modèle de distension colique ainsi que de leur propriétés en tant qu'adjuvant de nutrition mesuré sur un modèle d'hypercatabolisme protéique.

I - Procédé de préparation

1 - Matériel utilisé

Lit d'air fluidisé Aéromatic® de type STREA 1

Pompe péristaltique de type Bioblock®

Etuve Memmert®

Buse 0,8 mm d'ouverture

2 – Matières utilisées

| Identité | Fournisseur |
|------------------------|--------------|
| Microgranules T16-18 | SPCI/Mendell |
| PVP K30 | BASF |
| Eudragit L30D-55 | Rohm Pharma |
| Triéthyl Citrate (TEC) | SPCI |
| Eau bi-osmosée | |

3 – Montage

- 5 Une solution aqueuse (92,4 ml) contenant l' α -cétoglutarate de di-ornithine (4,80 g) et de la PVPK30 (2,89 g) est pulvérisée sur des microgranules (300,1 g) préchauffées 10 minutes à une température de 30 à 35°C, durant environ 113 minutes, à un débit de 1 ml/min sous une pression de 1 bar.

La ventilation est réglée à 4 au début puis augmentée à 5, la température d'entrée étant de 10 43°C et la température de sortie de 37°C, on obtient 303,37 g de microgranules montées.

4 – Pelliculage

Le pelliculage a été réalisée en 3 phases :

a) 1^{ère} phase

- 15 Une solution aqueuse (115 ml) contenant 268,6 g d'Eudragit et 8 g de Triéthyl citrate est pulvérisée sur 200 g de microgranules préalablement obtenues durant 189 minutes à un débit de 1,6 ml/min, sous une pression de 1,1 bars. La ventilation est réglée à 4,5 au début puis augmentée à 5, la température d'entrée est de 35°C et la température de sortie de 30°C.

- 20 On obtient 220 g de microgranules.

b) 2^{ème} phase

- Une solution aqueuse (247,8 ml) contenant 462,9 g d'Eudragit, 14,5 g de Triéthyl citrate est pulvérisée sur 200 g de microgranules obtenues à la phase 1 durant 168 minutes, à un débit compris entre 1,8 et 2,6 ml/min sous une pression de 0,8 bar. La ventilation est réglée à 25 3,5, la température d'entrée est de 36°C, la température de sortie est de 28°C.

On obtient 236 g de microgranules.

c) 3^{ème} phase

Une solution aqueuse identique à la phase 2 est pulvérisée sur 200 g de microgranules obtenues à la phase 2 durant 148 minutes dans les mêmes conditions que précédemment
5 hormis le débit qui est de 2,6 ml/min.

On obtient 238 g de microgranules pelliculées qui contiennent chacune 6,4 µg d'α-cétoglutarate de di-ornithine, 3,86 µg de PVP, 469,81 µg d'Eudragit et 48,62 µg de Triéthyl citrate.

II - Pharmacologie

10

Distension colique

L'activité analgésique a été étudiée sur un modèle de douleur digestive chez le rat vigile. Cette douleur est provoquée par la distension du côlon à l'aide d'un ballonnet.

Protocole

15 Les rats mâles Sprague-Dawley d'environ 180 g à jeun depuis la veille sont utilisés. Sous légère anesthésie au fluothane, une sonde intrarectale est introduite à 5 cm de l'anus et 1,5 ml d'acide acétique à 1 % est injecté. Une heure trente après l'irritation, un ballonnet en latex (Ø à vide 2 mm, longueur 1 cm) monté sur un cathéter en polyéthylène est introduit dans le côlon sur le site de l'irritation.

20 Le produit à tester ou le véhicule (eau distillée) est administré per os sous un volume de 1 ml, puis le rat est mis en observation dans un cristalliseur.

La distension du côlon est réalisée 2h30 après l'irritation. Elle est effectuée sous un volume fixe égal à 1,5 ml d'eau distillée. La distension colique provoque une douleur digestive objectivée par des crampes abdominales dont le nombre reflète l'intensité de la douleur. La
25 distension colique est maintenue pendant 10 minutes au cours desquelles les crampes abdominales sont dénombrées.

L'analyse statistique est effectuée à l'aide du test de Dunnett qui compare un même groupe d'animaux véhicule (40) à plusieurs groupes de rats (6 animaux par groupe) ayant reçu les molécules étudiées. Le seuil de signification est fixé à 5 %.

Les molécules sont testées par voie orale à 1-10-20 mg/kg. Elles sont solubilisées dans de l'eau distillée.

Le véhicule utilisé comme placebo se compose d'eau distillée.

5 Résultats : tableaux I, II, III, IV, et V, et figures 1 à 2

10

Tableau I(1)
Modèle de douleur viscérale chez le rat

Effet de l' α -cétooglutarate de di-ornithine

aux doses de 1 - 10 et 20 mg/kg p.o. testée à pH6 et pH1

15

| <u>Nombre de crampes abdominales</u> | | | | |
|---|-------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| | | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Effectif</i> |
| | Véhicule | 21 | 4 | 15 |
| α -cétooglutarate de di-ornithine | 1 mg/kg p.o. pH6 | 14* | 2 | 4 |
| | 1 mg/kg p.o. pH1 | 22 | 4 | 6 |
| | 10 mg/kg p.o. pH6 | 13* | 6 | 7 |
| | 10 mg/kg p.o. pH1 | 20 | 3 | 7 |
| | 20 mg/kg p.o. pH6 | 11* | 3 | 4 |
| | 20 mg/kg p.o. pH1 | 19 | 7 | 6 |

* $p < 0,05$ versus véhicule

Tableau I(2)

Modèle de douleur viscérale chez le ratEffet de l' α -cétoglutarate de mono-ornithine

à 10 mg/kg p.o. testé à pH6 et pH1

| <u>Nombre de crampes abdominales</u> | | | | |
|--|----------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| | | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Effectif</i> |
| Véhicule | | 20 | 4 | 8 |
| α -cétoglutarate de mono-ornithine | 10 mg/kg p.o. pH6 | 10* | 6 | 8 |
| | 10 mg/kg p.o. pH1 | 17 | 3 | 8 |

5 * p < 0,05 versus véhicule

Tableau I (3)

Modèle de douleur viscérale chez le rat10 Effet de l' α -cétobutyrate d'arginine à 10 mg/kg p.o testé à pH6 et pH1.

| <u>Nombre de crampes abdominales</u> | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| | | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart type</i> | <i>Effectif</i> |
| Véhicule | | 19 | 3 | 10 |
| α -cétobutyrate d'arginine | 10 mg/kg p.o. pH 6 | 9 * | 3 | 10 |
| | 10 mg/kg p.o. pH 1 | 15 | 9 | 10 |

* p < 0,05 versus véhicule

Tableau II (1)

Modèle de douleur viscérale chez le ratEffet du mélange acide α -cétoglutarique-ornithine (rapport 1:2)

5 aux doses de 1 - 10 et 20 mg/kg p.o. acidifiées à pH1 puis neutralisées à pH6

| <u>Nombre de crampes abdominales</u> | | | | |
|---|---------------|----------------|-------------------|-----------------|
| | | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Effectif</i> |
| Véhicule | | 17 | 3 | 8 |
| acide α -cétoglutarique + ornithine | 1 mg/kg p.o. | 15 | 4 | 8 |
| | 10 mg/kg p.o. | 17 | 4 | 7 |
| | 20 mg/kg p.o. | 19 | 6 | 8 |

Tableau II (2)

Modèle de douleur viscérale chez le ratEffet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine testé par voie orale

10 aux doses de 1 - 10 et 20 mg/kg p.o. acidifiées à pH1 puis neutralisées à pH6

| <u>Nombre de crampes abdominales</u> | | | | |
|--|---------------|----------------|-------------------|-----------------|
| | | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Effectif</i> |
| Véhicule | | 20 | 1 | 5 |
| α -cétoglutarate de di-ornithine | 1 mg/kg p.o. | 20 | 1 | 6 |
| | 10 mg/kg p.o. | 20 | 4 | 6 |
| | 20 mg/kg p.o. | 21 | 4 | 6 |

Tableau III

Modèle de douleur viscérale chez le ratEffet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine

à 1 mg/kg p.o. administré dans des micro-granules gastro-résistantes

5

| <u>Nombre de crampes abdominales</u> | | | | |
|---|---|----------------|-------------------|-----------------|
| | | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Effectif</i> |
| Véhicule | | 19 | 7 | 8 |
| Micro-granules neutres | | 19 | 3 | 8 |
| α -cetoglutarate de di-ornithine | enrobé dans des micro-granules neutres 1 mg/kg p.o. | 15 | 6 | 8 |
| | Enrobé dans des micro-granules gastro-résistantes 1 mg/kg p.o. | 7* | 4 | 8 |

* p < 0,05 versus véhicule

Tableau IV

Effet de microgranules gastrorésistantes d' α -cétoglutarate de di-ornithine à différentes doses administrées per os

10

| | | <u>Nombre de contractures abdominales</u> | | |
|--|-----------------|---|-------------------|-----------------|
| | | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Effectif</i> |
| Microgranules gastrorésistantes d' α -cétoglutarate de di-ornithine | Témoin | 18 | 4 | 4 |
| | 0,1 mg/kg p.o. | 21 | 3 | 4 |
| | 0,25 mg/kg p.o. | 12* | 4 | 3 |
| | 0,5 mg/kg p.o. | 9* | 3 | 4 |
| | 1 mg/kg p.o. | 7* | 3 | 4 |

* p < 0,05 versus véhicule

Tableau V(1)

Modèle de douleur viscérale chez le ratEffet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine testé par voie orale

aux doses de 0,1 - 1 - 10 et 20 mg/kg p.o.

5

| <u>Nombre de crampes abdominales</u> | | | | |
|---|----------------|----------------|-------------------|-----------------|
| | | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Effectif</i> |
| Véhicule | | 23 | 5 | 6 |
| α -cétoglutarate de di-ornithine | 0,1 mg/kg p.o. | 18 | 3 | 7 |
| | 1 mg/kg p.o. | 14* | 2 | 4 |
| | 10 mg/kg p.o. | 9* | 4 | 6 |
| | 20 mg/kg p.o. | 8* | 3 | 5 |

* p < 0,05 versus véhicule

Tableau V(2)

Modèle de douleur viscérale chez le rat10 Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine testé par voie duodénale

| <u>Nombre de crampes abdominales</u> | | | | |
|---|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|
| | | <i>Moyenne</i> | <i>Ecart-type</i> | <i>Effectif</i> |
| Véhicule | | 25 | 5 | 4 |
| α -cétoglutarate de di-ornithine | 0,01 mg/kg i.d. | 14 | 6 | 4 |
| | 0,1 mg/kg i.d. | 11* | 2 | 6 |
| | 1 mg/kg i.d. | 9* | 3 | 6 |
| | 10 mg/kg i.d. | 9* | 5 | 4 |

* p < 0,05 versus véhicule

Hypercatabolisme protéique, évolution pondérale et effet secondaire

- 5 L'irritation du côlon à l'acide acétique 4% provoque chez le rat une perte de poids d'environ 10 à 15%. Ce stress chimique constitue un bon modèle d'hypercatabolisme pour rechercher l'activité nutritionnelle des molécules étudiées.

10 Protocole.

L'évolution pondérale est enregistrée pendant 12 jours chez des rats femelles Wistar après avoir subi une irritation du côlon à l'acide acétique 4%.

Des rats femelles Wistar d'environ 250g à jeun depuis 48h sont anesthésiées à l'halothane.

- 15 Le côlon est irrité à l'acide acétique dilué (1,5 ml d'une solution à 4% sont introduits par voie rectale à 5cm de la marge anale). A leur réveil, les animaux répartis 5 par cage sont alimentés et abreuvés ad libitum. Deux jours plus tard, les animaux sont répartis en 3 groupes de rats de poids homogènes (sont exclus de l'étude, les rats dont la perte de poids est inférieure à 5g ou supérieure à 30g).

- 20 Le produit à tester ou le véhicule (eau distillée) est administré par voie orale deux fois par jour, entre 8h et 10h le matin et entre 15h et 16h l'après midi.

L'évolution pondérale est enregistrée pendant 12 jours. Le poids des animaux est mesuré en grammes à l'aide d'une balance.

- 25 L'analyse statistique est effectuée à l'aide du test de Dunnett qui compare un même groupe d'animaux véhicule (50) à plusieurs groupes de rats (effectif compris entre 9 et 19 selon le groupe) ayant reçu l'une des molécules étudiées. Le seuil de signification est fixé à 5%.

- 30 L'analyse statistique de l'effet secondaire diarrhée est effectuée à l'aide d'un test de χ^2 qui compare le groupe d'animaux ayant reçu la composition gastrorésistante au groupe ayant reçu la composition non gastrorésistante sur les caractères diarrhée / non diarrhée. Le seuil de signification est fixé à 1 %.

Les molécules sont testées par voie orale :

- en solution à pH contrôlé, à 1 et 3 mg / kg p.o.; Les produits sont solubilisés dans l'eau distillée, pour les solutions pH 6, en présence d'acide chlorhydrique 1 N pour les solutions pH 1. Le pH est contrôlé à l'aide d'un pH mètre. Le véhicule utilisé comme placebo se compose d'eau distillée.
- sous forme sèche dans une composition gastrorésistante versus composition non gastrorésistante, à 1,2 mg / kg p.o..

Résultats

- Etude en solution :

Dans le groupe de rats véhicule, le poids initial à J1 est égal à 204 ± 11 g. Les animaux atteignent 248 ± 20 g à J12 (N=50). A J12, le poids des animaux est significativement ($p < 0.05$) supérieur dans les groupes où les rats ont reçu de l' α -cétoglutarate de di-ornithine à 1 et 3mg/kg p.o. à pH=6.

résultats : tableau VI et figure 3

Tableau VI
Modèle de dénutrition chez le rat

Evolution pondérale (g) chez le rat

- 5 Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine pH6 versus pH1
testé aux doses de 1 et 3 mg/kg p.o.

| <u>Jours</u> | Véhicule | 1 mg (pH1) | 1 mg (pH6) | 3 mg (pH1) | 3 mg (pH6) |
|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| Effectif | 50 | 18 | 19 | 11 | 9 |
| J1 | 204 \pm 11 | 204 \pm 8 | 209 \pm 10 | 205 \pm 7 | 209 \pm 10 |
| J2 | 202 \pm 14 | 203 \pm 10 | 213 \pm 16 | 206 \pm 11 | 213 \pm 15 |
| J3 | 205 \pm 17 | 207 \pm 13 | 221 \pm 19 | 207 \pm 11 | 219 \pm 19 |
| J4 | 210 \pm 20 | 213 \pm 17 | 229* \pm 18 | 210 \pm 14 | 226 \pm 20 |
| J5 | 215 \pm 22 | 219 \pm 16 | 235* \pm 18 | 215 \pm 16 | 232* \pm 18 |
| J8 | 232 \pm 22 | 241 \pm 11 | 255* \pm 19 | 230 \pm 21 | 247* \pm 20 |
| J9 | 237 \pm 21 | 246 \pm 11 | 259* \pm 19 | 236 \pm 21 | 251* \pm 19 |
| J10 | 241 \pm 20 | 248 \pm 13 | 262* \pm 18 | 239 \pm 20 | 258* \pm 20 |
| J11 | 245 \pm 20 | 253 \pm 11 | 268* \pm 19 | 240 \pm 21 | 265* \pm 21 |
| <u>J12</u> | 248 \pm 20 | 256 \pm 11 | 274* \pm 18 | 244 \pm 20 | 271* \pm 21 |

Poids moyen exprimé en grammes \pm son écart type (SD)

* p < 0,05 versus véhicule

10

- Etude sous forme sèche :

Dans le groupe de rats ayant reçu la composition non gastrorésistante, le poids initial à J 1 est égal à 197 \pm 7 g. Les animaux atteignent 230 \pm 28 g à J 12, (N = 10). Dans le groupe de rats

traités par la composition gastrorésistante, le poids des animaux est significativement supérieur dès J 5 ($p < 0,05$).

Les résultats sont décrits dans le tableau VII et figure 4.

- 5 L'effet secondaire diarrhées est significativement diminué dans le groupe traité par la forme gastrorésistante versus le groupe traité par la forme non gastrorésistante, au risque $\alpha = 1 \%$ (résultats tableau VIII).

Tableau VII

Modèle de dénutrition chez le rat

Evolution pondérale (g) chez le rat

- 10 Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine composition gastrorésistante versus composition non gastrorésistante,
Testé à la dose de 1,2 mg/kg p.o.

| <u>Jours</u> | Non gastrorésistant 1,2 mg/kg | Gastrorésistant 1,2 mg/kg |
|--------------|----------------------------------|------------------------------|
| Effectif | 10 | 10 |
| J1 | 197 \pm 7 | 198 \pm 6 |
| J2 | 198 \pm 11 | 201 \pm 8 |
| J3 | 203 \pm 14 | 211 \pm 12 |
| J4 | 214 \pm 17 | 220 \pm 11 |
| J5 | 216 \pm 20 | 229 \pm 12* |
| J6 | 221 \pm 17 | 233 \pm 12* |
| J7 | 225 \pm 21 | 237 \pm 10* |
| J8 | 225 \pm 26 | 239 \pm 12* |
| J9 | 221 \pm 32 | 242 \pm 12* |
| J10 | 226 \pm 29 | 245 \pm 11* |
| J11 | 227 \pm 31 | 250 \pm 11* |
| J12 | 230 \pm 28 | 253 \pm 10* |

- 15 Poids moyen exprimé en grammes \pm son écart-type (SD)

* $p < 0,05$ versus véhicule

Tableau VIII
Modèle de dénutrition chez le rat
(Effet secondaire diarrhée)

| | Non gastrorésistant | Gastrorésistant |
|---------------------|---------------------|-----------------|
| Diarrhées | 84 | 53 * |
| Non diarrhée | 36 | 67 |

* $p < 0,01$

Légendes des figures

- figure 1 : Effet de microgranules gastrorésistants d' α -cétoglutarate de di-ornithine sur le nombre de contractures abdominales.

- figure 2 : Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine sur le nombre de crampes abdominales.

- figure 3 : Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine en solution sur l'évolution pondérale chez le rat.

- figure 4 : Effet de l' α -cétoglutarate de di-ornithine en composition gastrorésistante sur l'évolution pondérale chez le rat.

REVENDICATIONS

1. Composition gastrorésistante comprenant au moins un composé de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- X et Z sont des acides aminés identiques ou différents, naturels ou non,
- Y est un cétoacide à chaîne linéaire non ramifiée,
- n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1, ledit composé se présentant sous forme de sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou entre les trois constituants X, Y et Z.

2. Composition gastrorésistante selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I), en association avec un véhicule gastrorésistant physiologiquement stable, ledit composé au sein de la composition, étant stable en milieu neutre et à pH inférieur à 6, jusqu'à un pH d'environ 1.

3. Composition gastrorésistante selon la revendication 1 ou 2, comprenant au moins un composé de formule générale (I) dans laquelle :

- n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1,
- X représente un aminoacide naturel, sous réserve que lorsque $n_2 = 0$ alors X représente un aminoacide basique tel que :

- . l'ornithine,
- . l'arginine,
- . la lysine,
- . ou, l'histidine,

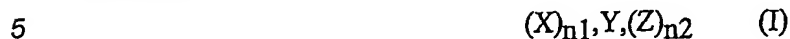
- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :



30 dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque linéaire, d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans laquelle lorsque R représente :

REVENDICATIONS

1. Composition gastrorésistante comprenant au moins un composé de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- X et Z sont des acides aminés identiques ou différents, naturels ou non,
- Y est un cétoacide à chaîne linéaire non ramifiée,
- n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1, ledit composé se présentant sous forme de sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou entre les trois constituants X, Y et Z.

2. Composition gastrorésistante selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I), en association avec un véhicule gastrorésistant physiologiquement stable, ledit composé au sein de la composition, étant stable en milieu neutre et à pH inférieur à 6, jusqu'à un pH d'environ 1.

3. Composition gastrorésistante selon la revendication 1 ou 2, comprenant au moins un composé de formule générale (I) dans laquelle :

- n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1,
- X représente un aminoacide naturel, sous réserve que lorsque $n_2 = 0$ alors X représente un aminoacide basique tel que :

- . l'ornithine,
- . l'arginine,
- . la lysine,
- . ou, l'histidine,

- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :



30 dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque linéaire, d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans laquelle lorsque R représente :

- . -CH₃, ledit cétoacide est l'acide pyruvique,
- . -CH₂-CH₃, ledit cétoacide est l'acide α -cétobutyrique,
- . -(CH₂)₂-COOH, ledit cétoacide est l'acide α -cétoglutarique,
- . -(CH₂)₃-COOH, ledit cétoacide est l'acide α -cétoadipique,

5 - Z représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, la proline, ou la glutamine.

4. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé choisi parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- 10 - n₁ = 1, et n₂ = 0 ou 1,
- X représente un acide aminé choisi parmi l'ornithine, la lysine, ou l'arginine,
 - Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α-cétoglutarique, ou l'acide α-cétobutyrique,
 - et, lorsque n₂ = 1, Z représente un acide aminé naturel, notamment l'ornithine,
- 15 l'arginine, la proline, ou la glutamine.

5. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- n₁ = 1, et n₂ = 0,
- 20 - X représente l'ornithine et Y représente l'acide α-cétoglutarique, à savoir l'α-cétoglutarate de mono-ornithine,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α-cétobutyrique, à savoir l'α-cétobutyrate de mono-ornithine,
 - X représente l'arginine et Y représente l'acide α-cétobutyrique, à savoir
- 25 l'α-cétobutyrate d'arginine,
- X représente la lysine et Y représente l'acide α-cétobutyrique, à savoir l'α-cétobutyrate de lysine,
 - X représente l'histidine et Y représente l'acide α-cétobutyrique, à savoir l'α-cétobutyrate d'histidine.

30

- . -CH₃, ledit cétoacide est l'acide pyruvique,
- . -CH₂-CH₃, ledit cétoacide est l'acide α -cétobutyrique,
- . -(CH₂)₂-COOH, ledit cétoacide est l'acide α -cétoglutarique,
- . -(CH₂)₃-COOH, ledit cétoacide est l'acide α -cétoadipique,

5 - Z représente un aminoacide naturel, notamment un aminoacide choisi parmi l'ornithine, l'arginine, la lysine, l'histidine, la proline, ou la glutamine.

4. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé choisi parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- 10 - n₁ = 1, et n₂ = 0 ou 1,
- X représente un acide aminé choisi parmi l'ornithine, la lysine, ou l'arginine,
 - Y représente un cétoacide choisi parmi l'acide α-cétoglutarique, ou l'acide α-cétobutyrique,
 - et, lorsque n₂ = 1, Z représente un acide aminé naturel, notamment l'ornithine,
- 15 l'arginine, la proline, ou la glutamine.

5. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- n₁ = 1, et n₂ = 0,
- 20 - X représente l'ornithine et Y représente l'acide α-cétoglutarique, à savoir l'α-cétoglutarate de mono-ornithine,
- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α-cétobutyrique, à savoir l'α-cétobutyrate de mono-ornithine,
 - X représente l'arginine et Y représente l'acide α-cétobutyrique, à savoir
- 25 l'α-cétobutyrate d'arginine,
- X représente la lysine et Y représente l'acide α-cétobutyrique, à savoir l'α-cétobutyrate de lysine,
 - X représente l'histidine et Y représente l'acide α-cétobutyrique, à savoir l'α-cétobutyrate d'histidine.

30

6. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les composés sont choisis parmi ceux de formule (I) dans laquelle :

- $n_1 = 1$, et $n_2 = 1$,
- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'ornithine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-ornithine,
- X représente l'arginine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente l'arginine, à savoir l' α -cétoglutarate de di-arginine,
- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la glutamine, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de glutamine,
- X représente l'ornithine, Y représente l'acide α -cétoglutarique, et Z représente la proline, à savoir l' α -cétoglutarate d'ornithine et de proline.

7. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé est l' α -cétoglutarate de di-ornithine.

15

8. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les composés de formule (I) sont tels que la proportion en poids des différents constituants X, Y, et/ou Z, est de préférence comprise entre 0,8 et 1,2, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants, ou est égale à 3 dans un sel entre trois constituants.

20

9. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les composés de formule (I) sont tels que les différents constituants X et Y, ou Y et Z, ou X, Y et Z sont dans un rapport équimolaire, c'est-à-dire que chacun des constituants est dans une proportion en poids de 1, de sorte que la somme des proportions de chacun des constituants est égale à 2 dans un sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou est égale à 3 dans un sel entre les trois constituants X, Y et Z.

25

10. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le véhicule gastrorésistant physiologiquement stable est choisi parmi :

30

- les microgranules gastrorésistants,
- les microgranules pelliculés gastrorésistants,
- les nanoparticules, ou nanosphères, gastrorésistants,

- les microsphères gastrorésistantes,
- les microcapsules gastrorésistantes,
- les granulés gastrorésistants,
- les granulés pelliculés gastrorésistants,
- 5 - les liposomes gastrorésistants,
- les liposomes pelliculés gastrorésistants,
- les lyocs gastrorésistants,
- les lyocs pelliculés gastrorésistants,
- les pompes osmotiques dans un enrobage gastrorésistant,
- 10 - les gommes,
- les sphéroïdes gastrorésistants,
- les sphérules gastrorésistantes,
- les sphéroïdes pelliculés gastrorésistants,
- les sphérules pelliculées gastrorésistantes,
- 15 - les comprimés pelliculés gastrorésistants,
- les gélules pelliculées gastrorésistantes.

11. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimés, de gélules, de sachets, ou de granulés gastrorésistants.

12. Adjuvant de nutrition caractérisé en ce qu'il contient une composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 11, le cas échéant en association avec un véhicule acceptable en alimentation.

25

13. Adjuvant de nutrition selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il se présente sous une forme prête à diluer ou à disperser dans un solvant aqueux.

14. Adjuvant de nutrition selon la revendication 12 ou la revendication 13, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de prise unitaire contenant environ 25 mg à environ 20 g d'au moins un composé de la composition, pour une posologie journalière comprise entre environ 25 mg à environ 40 g.

30

- les microsphères gastrorésistantes,
- les microcapsules gastrorésistantes,
- les granulés gastrorésistants,
- les granulés pelliculés gastrorésistants,
- 5 - les liposomes gastrorésistants,
- les liposomes pelliculés gastrorésistants,
- les lyocs gastrorésistants,
- les lyocs pelliculés gastrorésistants,
- les pompes osmotiques dans un enrobage gastrorésistant,
- 10 - les gommes,
- les sphéroïdes gastrorésistants,
- les sphérules gastrorésistantes,
- les sphéroïdes pelliculés gastrorésistants,
- les sphérules pelliculées gastrorésistantes,
- 15 - les comprimés pelliculés gastrorésistants,
- les gélules pelliculées gastrorésistantes.

11. Composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimés, de gélules, de sachets, ou de granulés gastrorésistants.

20

12. Adjuvant de nutrition caractérisé en ce qu'il contient une composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 11, le cas échéant en association avec un véhicule acceptable en alimentation.

25

13. Adjuvant de nutrition selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il se présente sous une forme prête à diluer ou à disperser dans un solvant aqueux.

14. Adjuvant de nutrition selon la revendication 12 ou la revendication 13, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de prise unitaire contenant environ 25 mg à environ 20 g d'au moins un composé de la composition, pour une posologie journalière comprise entre environ 25 mg à environ 40 g.

30

15. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une composition gastrorésistante selon l'une des revendications 1 à 11, le cas échéant en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

5

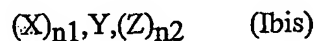
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie orale, ou par voie entérale, notamment sous une forme sèche à diluer ou à disperser dans un solvant aqueux lorsqu'elle est sous une forme administrable par voie orale.

10

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 ou la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle est administrable par voie orale sous forme de prise unitaire contenant environ 25 mg à environ 20 g de composé de la composition, pour une posologie journalière en principe actif comprise entre environ 1 mg/kg/jour à 1 g/kg/jour.

15

18. Utilisation de compositions gastrorésistantes comprenant au moins un composé de formule générale (Ibis) suivante :



dans laquelle :

20

- X et Z sont des acides aminés identiques ou différents, naturels ou non,
- Y est un cétoacide à chaîne ramifiée,

- n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1, ledit composé se présentant sous forme de sel entre deux constituants X et Y, ou Y et Z, ou entre les trois constituants X, Y et Z,

25

pour la préparation d'un adjuvant de nutrition, ou d'un médicament, destinés au traitement des états de dénutrition, ou de pathologies humaines ou animales dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux.

30

19. Utilisation de compositions gastrorésistantes selon la revendication 18, pour la préparation d'un adjuvant de nutrition ou d'un médicament destiné au traitement des états de dénutrition chez :

- les sujets dénutris,

- les sujets anorexiques,
 - les patients atteints de la gastroparésie,
 - les sujets dont le transit digestif est ralenti,
 - les sujets souffrant de malabsorption digestive,
 - 5 • les patients atteints de la maladie d'Alzheimer,
 - les personnes en situation d'hypercatabolisme, tels que :
 - les personnes atteintes d'insuffisance respiratoire,
 - les personnes souffrant d'escarres,
 - les patients brûlés,
 - 10 • les patients cancéreux,
 - les patients atteints du SIDA,
 - les patients post-opérés,
 - les personnes en cours de cicatrisation de la muqueuse intestinale,
 - les patients polytraumatisés,
 - 15 • les patients insuffisants cardiaques,
- ou dans le cadre de la cicatrisation et de la stimulation de l'hormone de croissance, ou de l'insuline.

20. Utilisation de compositions gastrorésistantes selon la revendication 18, pour la
20 préparation d'un médicament destiné au traitement symptomatique des douleurs associées
aux pathologies dans lesquelles sont impliqués les neurones silencieux.

21. Utilisation de compositions gastrorésistantes selon la revendication 20, pour la
préparation d'un médicament destiné au traitement symptomatique des douleurs associées
25 aux pathologies du tube digestif, de la vessie et des voies biliaires.

22. Utilisation de compositions gastrorésistantes selon la revendication 20 ou 21, pour
la préparation d'un médicament destiné au traitement symptomatique des douleurs :

- des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels
30 intestinaux (dyspepsies, syndrome de l'intestin irritable, côlon irritable, ...),
- des voies biliaires,
- dans la rectocolite hémorragique,

- dans la maladie de Crohn,
- dans l'ulcère gastrique et duodéal,
- dans la gastrite chronique,
- dans le cancer colorectal ou gastrique,
- 5 • dans la gastroentérite et la grippe intestinale,
- liées à une pseudo-obstruction intestinale ou colique,
- dans l'iléite radique,
- post-opératoires digestives ou viscérales,
- dans la diarrhée, spasmes, constipations, mégacôlon, le mégarectum,
- 10 • des spasmes de la vessie,
- de la parésie vésicale.

23. Utilisation de compositions gastrorésistantes selon l'une des revendications 18 à 22, comprenant au moins un composé de formule générale (Ibis) dans laquelle :

- 15 - n_1 et n_2 , indépendamment l'un de l'autre, représentent 0 ou 1, l'un au moins de n_1 et n_2 représentant 1,
- X représente un aminoacide naturel, sous réserve que lorsque $n_2 = 0$ alors X représente un aminoacide basique tel que :

- . l'ornithine,
- 20 . l'arginine,
- . la lysine,
- . ou, l'histidine,

- Y représente un cétoacide de formule (II) suivante :



- 25 dans laquelle R représente un groupe alkyle ou acide alcanoïque ramifié, d'environ 1 à environ 10 atomes de carbone, notamment un cétoacide de formule (II) dans laquelle R représente :

- . $-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoisovalérique,
- . $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, ledit cétoacide est l'acide α -céto β -méthylvalérique,
- 30 . $-CH_2-CH(CH_3)_2$, ledit cétoacide est l'acide α -cétoisocaproïque.

24. Utilisation de compositions gastrorésistantes selon l'une des revendications 18 à 23, comprenant au moins un composé de formule générale (Ibis) dans laquelle :

- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'arginine,

5 - X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-isocaproïque, à savoir l' α -céto-isocaproate d'ornithine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto- β méthylvalérique, à savoir l' α -céto- β méthylvalérate d'ornithine,

10 - X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto- β méthylvalérique, à savoir l' α -céto- β méthylvalérate d'arginine,

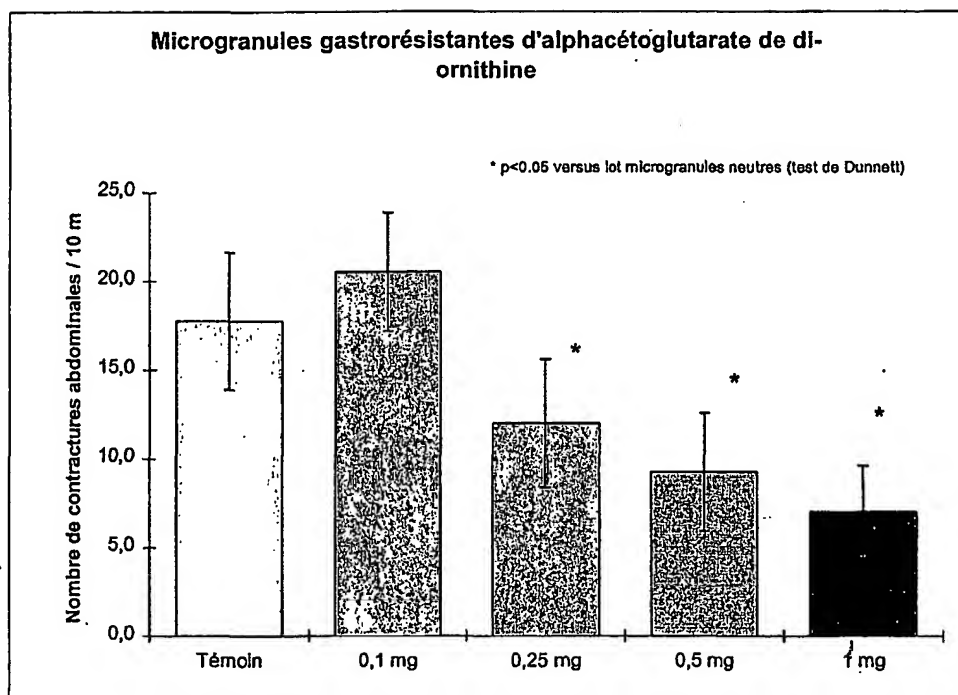
- X représente l'arginine et Y représente l'acide α -céto-isovalérique, à savoir l' α -céto-isovalérate d'arginine,

- X représente l'ornithine et Y représente l'acide α -céto-isovalérique, à savoir l' α -céto-isovalérate d'ornithine.

15

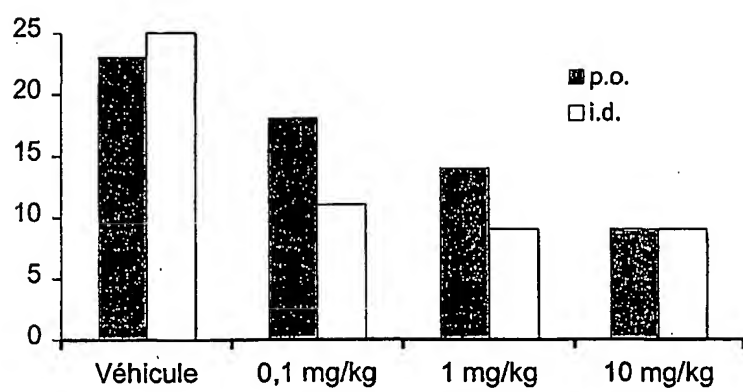
1/4

Figure 1



2/4

Figure 2



3/4

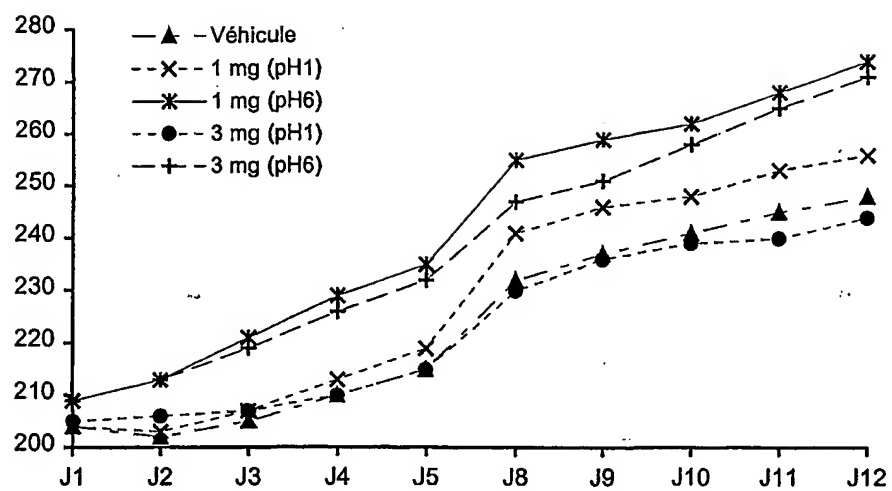


Figure 3

4/4

Figure 4

